

ТРОМБОЦИТАРНИЙ ФАКТОР РОСТУ, ЯК ДІАГНОСТИЧНО ВАЖЛИВИЙ МАРКЕР ФІЗІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ (огляд літератури)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

Дана робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри хірургічної стоматології та ШЛХ: «Оптимізація діагностично-лікувального процесу хворих з кістковими і м'якотканними дефектами та деформаціями різної етіології, травматичними і запальними ураженнями щелепно-лицевої ділянки», № держ. реєстрації 0110U008228.

В багатокomпонентній системі клітинної регуляції процесів репарації тканин організму важлива роль належить факторам росту. Фактори росту – це поліпептиди з молекулярною масою 5- 50 кДа, що об'єднані в групу трофічних регуляторних субстанцій. Будучи біологічно активними речовинами, вони володіють широким спектром дії – стимулюють або інгібують диференціацію різних клітин і служать основними переносниками мітогенного сигналу.

Фактори росту вперше були відкриті в результаті їх здатності стимулювати мітози клітин в культурі без сироватки у 1956 році у США [17].

У колишньому СРСР у 1977 році Шехтер А. Б. та співавтори згадували про гіпотетичні речовини, які вони називали «ростостимулюючим факторами», що можуть вивільнятися при розпаді клітинних елементів та сприяти проліферативним процесам. Де було вказано, що вони можуть продукуються неспецифічними клітинами, що знаходяться в усіх тканинах організму [9]. Фактори росту можуть створювати ефект на клітини-мішені по типу ендокринної, паракринної та аутокринної дії [20, 21]. Ендокринний тип дії передбачає вплив на віддалені клітини-мішені через кровотік. Паракринний тип характерний тим, що ростові фактори впливають на прилягаючі чи сусідні тканини, які відрізняються фенотипом або природою походження. Тобто, розповсюджуються шляхом дифузії. Аутокринні фактори впливають на клітини, які ідентичні по походженню і фенотипу, тобто є джерелом цих факторів росту [2, 20]. Майже усі фактори росту є поліпептидами, що діють по паракринному або аутокринному типам. Вони зв'язуються з клітинами-мішенями внаслідок високоафінної клітинної поверхні, на якій розміщені рецептори протеїнів. Проте, деякі фактори (наприклад, інсуліноподібний фактор росту), здатні здійснювати ендокринний вплив.

Усі клітини організму отримують два типи сигналів, що впливають на клітинний поділ – стимуляція

клітинного росту і пригнічення репаративних процесів. Перший здійснюється шляхом виділення факторів росту [1].

Фактори росту потенціюють загоєння ран, стимулюють ангиогенез та репаративний остеогенез [2], клітинну проліферацію, впливають на продукцію та деградацію екстрацелюлярного матриксу, а також є хемоаттрактантами для лейкоцитів, моноцитів і фібробластів.

Для того, щоб фактори росту здійснювали позитивний вплив на раневий процес необхідна наявність критичної мінімальної концентрації фізіологічно активних цитокінів в рані. Якщо фактори росту будуть продукуватися повільно або швидко метаболізуватися, вони не будуть виконувати своїх безпосередніх функцій. Фактори росту є своєрідними локальними стимуляторами фізіологічних процесів, які також сприяють нейтралізації інгібуючої дії різноманітних негативних чинників.

Існує сім головних сімейств факторів росту: епідермального фактора росту (EGF), інсуліноподібного фактора росту (IGF), трансформуючого фактора росту (TGF- β), фактора росту фібробластів (FGF), інтерлейкіни (ILs), колоніє стимулюючого фактора росту (CSF) та тромбоцитарного фактора росту (PDGF). Групу останніх факторів буде розглянуто в даній статті.

Тромбоцитарний фактор росту (PDGF) – це один із мітогенних поліпептидів, який міститься в крові людини [4, 12, 13, 18]. Він є термічно стабільним трансмембранним глікопротеїном, специфічною ознакою якого є позаклітинний N-кінцевий домен. Існує три ізоформи трансформуючого фактора росту: AA-, BB- та AB- ізоформи. Вони утворюються в залежності від розміщення двох ланцюгів А та В, які з'єднані дисульфідними зв'язками та представляють собою продукти 4 різних генів, які відносяться до суперсімейства PDGF/VEGF. Усі три ізоформи відрізняються, як по функціональним можливостям, так і по типу секреції. Якщо AA- та AB- ізоформи швидко секретуються з клітини-продуцента, то BB-ізоформа залишається, як правило, асоційованою з продукуючою клітиною. Лише димерні форми PDGF можуть зв'язуватися з рецепторами. Виділено два типи рецепторів: α – рецептор, який зв'язує А- або В- поліпептид, та β - рецептор, який зв'язує тільки

В- поліпептид [12, 18]. Весь спектр біологічних ефектів тромбоцитарного фактора росту заключається в цих трьох молекулах і двох рецепторах. Їх різна експресія та складні внутрішньоклітинні механізми регуляції їх активності зумовлюють їх дію та вплив на клітини-мішені. У сім'ї PDGF існує дві підгрупи, котрі характеризуються наявністю чи відсутністю CUB (C1r/C1s, Urchin EGF-подобний и BMP1-1) домена. Два гена (PDGF-C и -D) містять CUB-домен, в той час, два гена (PDGF-A и -B) його не містять. Ген PDGF(A) знаходиться у 7 хромосомі людини і складається з 7 екзонів і 6 інтронів; ген PDGF (B) знаходиться у 22 хромосомі і містить 5 екзонів і 4 інтрона [13].

Джерелом PDGF в сироватці крові є α - гранули тромбоцитів, а синтез і процесинг відбувається у мегакаріюцитах – клітинах кісткового мозку, попередниках тромбоцитів [5, 12, 15, 18, 26, 28].

Концентрація тромбоцитарного фактора росту у сироватці крові підтримується на рівні 50-60 нг/мл за рахунок постійного виділення з тромбоцитів. Тобто, він не міститься в плазмі крові, яка не містить тромбоцитів [13, 15].

З одного тромбоциту вивільняється близько 1200 молекул PDGF. Відомо, що макрофаги та клітини ендотелію судин також можуть продукувати цей фактор. Тромбоцитарний фактор росту неактивний для інших клітин-мішеней, коли він знаходиться в тромбоцитах. На певних етапах клітини плаценти і клітини гладких м'язів аорти новонароджених також є джерелом PDGF.

Синтезується тромбоцитарний фактор росту, в основному, клітинами мезенхімального походження [23]. Ізоформа AA секретується фібробластами та клітинами гладких м'язів судин, остеобластами, астроцитами, клітинами ліній COLO (карцинома товстого кишечника) і WLM (пухлини Вільма).

BB- ізоформа продукується макрофагами [30], клітинами Лангенгарса, мезангіальними клітинами нирок, клітинними лініями гліом і мезотеліом [29], неангіогенним епітелієм та SW (тیرهїдна карцинома). Серед клітин, що продукують AB- ізоформу відмічають нейрони ЦНС, де, вона відіграє важливу роль у регенерації клітин, проліферації і диференціації гліальних клітин.

В тромбоцитах людини міститься приблизно 70% AA- ізоформи тромбоцитарного фактора росту і 30% BB- ізоформи. Тип секретованих ізоформ PDGF залежить від продукуючої мРНК.

Структурна будова тромбоцитарного фактора росту свідчить про те, що він може відігравати важливу роль у ембріогенезі, диференціації клітин, в процесах репарації і регенерації пошкоджених тканин [12, 13, 24, 26, 27], вірусній злоякісній трансформації інфікованих клітин [5]. Встановлено також, що з PDGF пов'язаний розвиток атеросклерозу [11, 25, 31, 32], гломерулонефриту [14], мієлофіброзу, гліобластоми [10], також, встановлено, що при тромбоцитопатіях рівень тромбоцитарного фактора росту в тромбоцитах значно знижений, або майже відсутній [5]. Він є кофактором інших

цитокінів (зокрема, фактора ангіогенезу – фактора росту ендотелію судин – VEGF). PDGF бере участь у регуляції процесів запалення, загоєння ран та формування рубців, є одним із білків, активних у фазі G0 / G1 і стимулюючих входження клітини у S-фазу. Він є потужним активатором хемотаксису, проліферації і експресії генів [4, 8, 27]. Присутність тромбоцитарного фактора росту визначає здатність клітин до зсуву у S- фазу. В низьких концентраціях тромбоцитарний фактор росту активує синтез і секрецію трансформуючого фактора росту, тобто, здійснює непряму мітогенну дію [13]. При високих концентраціях він інгібує експресію рецепторів ТФР [26].

Згідно до сучасних уявлень, одним із основних факторів ангіогенезу є тромбоцитарний фактор росту [3, 18, 22, 26]. Процес утворення нових судин є необхідним для адаптації тканин при пошкодженнях. Однією з умов загоєння рани та формування нормотрофічного рубця є вrostання нових капілярів для відновлення оксигенації тканин [7]. Гіпоксія та порушення мікроциркуляції призводять до накопичення продуктів розпаду і медіаторів запалення, що сприяють формуванню патологічного рубця [6, 19]. У перші 10 хвилин після пошкодження тканин в рані відбуваються вазоконстрикція мікросудин, що переходить в поступове зменшення їх тонуусу і заповнення рани кров'ю. З тромбоцитів під час зсідання крові вивільняється тромбоцитарний фактор росту. Всі білки PDGF синтезуються в неактивній проформі, яка проходить внутрішньоклітинний протеолітичний процесинг і перетворюється в активну форму. Він активується при взаємодії кров'яних пластинок з тромбіном, в результаті чого PDGF вивільняється в сироватку крові і стимулює проліферацію ендотеліальних клітин, створюючи умови для формування нових кровоносних судин та формування капілярної сітки грануляційної тканини, яка заповнює тканинний дефект [8, 18]. Виділення тромбоцитарного фактора росту потребує строгої дозациї, обмеженої по максимальній концентрації і рівномірного розподілу міжклітинному просторі, оскільки, при дисбалансі його вмісту можуть виникати патологічні зміни новоутворених судин. Це можуть бути збільшення їх кількості, діаметра, порушення проникності і т. і. [7]. Далі в процес включаються клітини сполучної тканини: PDGF стимулює проліферацію фібробластів та синтез і секрецію білків позаклітинного матриксу.

Було доведено, що при гострих ранах у сироватці крові відмічається високий рівень тромбоцитарного фактора росту [16].

Експериментальні дослідження показують, що в процесі загоєння ран, тромбоцитарний фактор росту вивільняється раніше, ніж інші важливі для процесу загоєння рани фактори росту [27]. В усіх випадках експериментальних досліджень було отримано стабільне прискорення формування нових судин та збільшення їх кількості в тих випадках, коли зростала концентрація тромбоцитарного фактора росту у сироватці крові. Крім того, відбувалося відновлення морфологічної структури та функцій ушкоджених тканин [3]. Тому, доцільно припустити, що

значне підвищення вмісту PDGF може розглядатися як маркер для визначення ризику формування патологічних рубців у хворих в післяопераційному періоді, і може бути використаним для ранньої діагностики патологічних рубців шкіри.

Перспективними є подальші клінічні дослідження взаємозв'язку концентрації тромбоцитарного фактора росту у сироватці крові та процесів розвитку і формування патологічних рубців шкіри обличчя.

Література

1. Афанасьєва Н. І. Молекулярно-генетичні аспекти виникнення новоутворів щитоподібної залози / Н. І. Афанасьєва, О. В. Мужичук // Український радіологічний журнал. – 2008. – № 16. – С. 89-95.
2. Дедух Н. В. Новые технологии в регенерации кости: использование факторов роста / Н. В. Дедух, С. А. Хмызов, А. А. Тихоненко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – № 4. – С. 129-133.
3. Запорожан В. М. Використання збагаченої тромбоцитами плазми для стимуляції неоангіогенезу та підсилення ренерції / В. М. Запорожан, О. Л. Холодкова, О. О. Апельханс // Журнал НАМН України. – 2012. – Т. 18, додаток. – С. 49-50.
4. Липшиц Р. У. Межклеточные взаимодействия в раневом процессе / Р. У. Липшиц, Т. В. Звягинцева // Международ. мед. журн. – 1999. – Т. 5, № 4. – С. 120-123.
5. Макаров М. С. Влияние концентрации тромбоцитарного фактора роста на пролиферативную активность фибробластов человека / М. С. Макаров, М. В. Сторожева, О. И. Конюшко // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2013. – № 2. – С. 111-115.
6. Озерская О. С. Косметология. – СПб.: ОАО «Искусство России». – 2008. – 576 с.
7. Пасичный Д. А. Микрососудистые изменения в области полнослойной раны в ответ на околораневую дерматензию и криотерапию / Д. А. Пасичный // Международ. мед. журн. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 68-72.
8. Харьков Л. В. Сучасні погляди на механізми розвитку патологічних рубців (огляд літератури) / Л. В. Харьков, Ю. О. Мочалов // Новини стоматології. – 2010. – № 1. – С. 9-14.
9. Шехтер А. Б. Заживление ран как ауторегуляторный процесс / А. Б. Шехтер, А. В. Николаев, Г. Н. Берченко // Архив патологии. – 1977. – Т. 39, № 5. – С. 25-32.
10. Angiogenesis and expression of PDGF-C, VEGF, CD105 and HIF-1 α in human glioblastoma / C. A. Clara, S. K. Marie, J. R. de Almeida [et al.] // Neuro pathology. – 2014. – Feb, 26.
11. Anthocyanidins, novel FAK inhibitors, attenuate PDGF-BB-induced aortic smooth muscle cell migration and neointima formation / J. E. Son, E. Lee, S. K. Jung [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2014. – Vol. 101, № 3. – P. 503-512.
12. Antoniades H. N. Human platelet-derived growth factor: structure and function / H. N. Antoniades, L. T. Williams // Fed. Proc. – 1983. – Vol. 42, № 9. – P. 2630-2634.
13. Antoniades H. N. PDGF: a multifunctional growth factor / H. N. Antoniades // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. – 1991. – Vol. 5, № 4. – P. 595-613.
14. Boor P. PDGF and the progression of renal disease / P. Boor, T. Ostendorf, J. Floege // Nephrol. Dial. Transplant. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 45-54.
15. Bowen-Pope D. F. Platelet-derived growth factor / D. F. Bowen-Pope, R. Ross // Clin. Endocrinol. Metab. – 1984. – Vol. 13, № 1. – P. 191-205.
16. Cellular sources and inducers of cytokines present in acute wound fluid / Q. Grimstad, Q. Sandanger, L. Ryan [et al.] // Wound. Repair. Regen. – 2011. – Vol. 19, № 3. – P. 337-47.
17. Cieciura S. J. Clonal growth in vitro of epithelial cells from normal human tissues / S. J. Cieciura, P. I. Marcus, T. T. Puck // J. Exp. Med. – 1956. – Vol. 104, № 4. – P. 615-28.
18. Differential roles of PDGF R-alpha and PDGF R-beta in angiogenesis and vessel stability / J. Zhang, R. Cao, Y. Zhang [et al.] // FASEB. J. – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 153-163.
19. DiPietro L. A. Angiogenesis and scar formation in healing wounds / L. A. DiPietro // Curr. Opin. Rheumatol. – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 87-91.
20. Gol-Winkler R. Paracrine action of transforming growth factors / R. Gol-Winkler // Clin. Endocrinol. Metab. – 1986. – Vol. 15, № 1. – P. 99-115.
21. Ito Y. Action mechanism of growth factors / Y. Ito // Nihon. Rinsho. – 2008. – Vol. 66, № 5. – P. 873-880.
22. Lubkowska A. Growth factor content in PRP and their applicability in medicine / A. Lubkowska, B. Dolegowska, G. Banfi // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 3-22.
23. Mesangial cells express PDGF mRNAs and proliferate in response to PDGF / P. J. Shultz, P. E. DiCorleto, B. J. Silver, H. E. Abboud // Am. J. Physiol. – 1988. – Vol. 255. – P. 674-84.
24. Mofikoya B. O. An overview of biological basis of pathologic scarring / B. O. Mofikoya, W. L. Adeyemo, A. O. Uguburo // Niger. Postgrad. Med. J. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 40-45.
25. Molecular mechanisms of PDGF-AA expression induced by the dsRNA-mimetic poly (I:C) and IL-18 / A. Balah, H. Muhl, J. Pfeilschifter, el-S. Akool // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2013. – Vol. 435, № 4. – P. 691-695.
26. Phenotypical differences in connective tissue cells emerging from microvascular pericytes in response to overexpression of PDGF-B and TGF- β 1 in normal skin in vivo / A. Rodriguez, T. Friman, M. Kowanetz [et al.] // Am. J. Pathol. – 2013. – Vol. 182, № 6. – P. 2132-2146.
27. Pierce G. F. Role of platelet-derived growth factor in wound healing / G. F. Pierce, T. A. Mustoe, B. W. Altmann [et al.] // J. Cell. Biochem. – 1991. – Vol. 45, № 4. – P. 319-326.
28. Platelet alpha granules contain a growth factor for fibroblasts / D. R. Kaplan, F. C. Chao, C. D. Stiles [et al.] // Blood. – 1979. – Vol. 53, № 6. – P. 1043-1052.
29. Platelet-derived growth factor BB mediates the tropism of human mesenchymal stem cells for malignant gliomas / N. Hata, N. Shinojima, J. Gumin [et al.] // Neurosurgery. – 2010. – Vol. 66, № 1. – P. 144-156.

-
-
30. Role of platelet-derived growth factor in airway remodeling in rhinosinusitis / H. Kouzaki, S. Seno, J. Fukui [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2009. – Vol. 23, №3. – P. 273-280.
31. The role of the host defense system in the development of cerebral vasospasm: analogies between atherosclerosis and subarachnoid hemorrhage / H. Yanamoto, H. Kataoka, Y. Nakajo, K. Iihara // *Eur. Neurol.* – 2012. – Vol. 68, №6. – P. 329-343.
32. Wild-type LRP6 inhibits, whereas atherosclerosis-linked LRP6R611C increases PDGF-dependent vascular smooth muscle cell proliferation / A. R. Keramati, R. Singh, A. Lin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2011. – Vol. 108, №5. – P. 1914-1918.

УДК 616-003.9:616.155.25/.37-097.]-07

ТРОМБОЦИТАРНИЙ ФАКТОР РОСТУ, ЯК ДІАГНОСТИЧНО ВАЖЛИВИЙ МАРКЕР ФІЗІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ (огляд літератури)

Мельничук Ю. М.

Резюме. Представлено аналіз даних сучасних літературних джерел про роль тромбоцитарного фактора росту у фізіологічних процесах організму людини. Досліджено перші літературні згадки у закордонній та вітчизняній літературі, систематизовано основні положення щодо його будови, джерел утворення, різновидів ізоформ, функцій та можливостей застосування. Розглянуто участь тромбоцитарного фактора росту у процесах неангіогенезу, його роль у загоєнні ран та формуванні патологічних рубців та висловлено припущення, що визначення вмісту тромбоцитарного фактора росту у сироватці крові може використовуватися як діагностичний маркер процесів патологічного формування рубців шкіри.

Ключові слова: фактори росту, тромбоцитарний фактор росту, клітини-мішені, тромбоцити, ізоформи, ангіогенез, патологічні рубці.

УДК 616-003.9:616.155.25/.37-097.]-07

ТРОМБОЦИТАРНИЙ ФАКТОР РОСТА, КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИ ВАЖНЫЙ МАРКЕР ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА (обзор литературы)

Мельничук Ю. Н.

Резюме. Представлен анализ данных современных литературных источников о роли тромбоцитарного фактора роста в физиологических процессах организма человека. Исследованы первые литературные упоминания в зарубежной и отечественной литературе, систематизированы основные положения о его строении, источниках образования, разновидностях изоформ, функций и возможностей применения. Рассмотрены участие тромбоцитарного фактора роста в процессах неангиогенеза, его роль в заживлении ран и формировании патологических рубцов и высказано предположение, что определение содержания тромбоцитарного фактора роста в сыворотке крови может использоваться как диагностический маркер процессов патологического формирования рубцов кожи.

Ключевые слова: факторы роста, тромбоцитарный фактор роста, клетки-мишени, тромбоциты, изоформы, ангиогенез, патологические рубцы.

UDC 616-003.9:616.155.25/.37-097.]-07

Platelet-Derived Growth Factor as an Important Diagnostic Marker of Physiological Processes in the Human Body (a literature review)

Melnychuk Yu. N.

Abstract. The analysis of the data of modern literature on the role of growth factors in the physiological processes of the human body. Investigated first literary mention in the foreign and domestic literature, which found that the growth factors were first discovered in the U. S. A back in 1956. In the former USSR, the first record appeared in the 70 's of last century.

The paper presents the basic provisions concerning the structure, sources, classification, functions and general characteristics of growth factors. Indicated that all growth factors have an effect on target cells by endocrine, autocrine and paracrine types. Established that growth factors stimulate cell differentiation which affects wound healing, angiogenesis, reparative osteogenesis, cell proliferation, transmit mitogenic signals and others.

Distinguished seven major families of growth factors are: Epidermal growth factor (EGF), Insulin-like growth factor (IGF), Transforming growth factor (TGF- β), Fibroblast growth factor (FGF), Interleukins (ILs), Colony stimulating growth factor (CSF) and Platelet-derived growth factor (PDGF).

Widely the peculiarities of PDGF and its structure, sources of formation in the body types of isoforms, functions and applications.

Platelet-derived growth factor is thermally stable transmembrane glycoprotein that is found in human blood. The source of PDGF in serum are α - granules of platelets, and its synthesis and processing occurs in megakaryocytes – bone marrow cells, platelet precursor. Synthesis of platelet growth factor occurs as cells of mesenchymal origin (fibroblasts, smooth muscle cells of blood vessels, osteoblasts, astrocytes, cell line COLO (carcinoma of the colon) and WLM (Wilm tumor), macrophages, Langerhan cells, mesangial cells of kidney, cell lines of gliomas and mesotheliomas, non-angiogenic epithelium and SW (thyroid carcinoma), neurons of the CNS.

Constant concentration of Platelet-Derived Growth Factor in serum is maintained at 50-60 ng / ml. The molecular structure consists of three molecules and two receptors : AA-, BB -, AB- isoforms and α – receptor that binds

the A- and B- polypeptide and α - receptor that binds only polypeptide. Gene PDGF (A) located in chromosome 7 human gene and PDGF (B) on chromosome 22.

Platelet- Derived Growth Factor plays an important role in embryogenesis, cell differentiation, the process of repair and regeneration of damaged tissues, viral malignant transformation of infected cells, atherosclerosis, glomerulonephritis, myelofibrosis, glioblastoma. PDGF is also a cofactor of other cytokines (e. g, angiogenesis factor – Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), in the regulation of inflammation, wound healing and scar formation. It is a potent activator of chemotaxis, proliferation and gene expression. The presence of platelet growth factor determines the ability of cells to shift into S- phase. At low concentrations of Platelet -derived growth factor, there is activation of the synthesis and secretion of transforming growth factor, that provides an indirect mitogenic effect.

This is the major reason non-angiogenic is one of the most important mechanisms in the processes of wound healing and scar formation of the skin. Specified on the negative consequences of violating the oxygenation of tissues in regenerative processes and their important role in the formation of new blood vessels scarring formed. Thus, it is proven that the Platelet -derived growth factor is one of the key factors of angiogenesis. This PDGF is released in the blood and stimulates the proliferation of endothelial cells, setting the stage for the formation of new blood vessels and the formation of capillary mesh granulation tissue that fills the tissue defect.

Therefore, due to the above-mentioned data suggests that the determination of the content of Platelet-Derived Growth Factor in serum can be used as a diagnostic marker of the pathological processes of scar forming of the skin.

Key words: growth factors, platelet derived growth factor, target cells, platelets, isoforms, angiogenesis, pathological scars.

Рецензент – проф. Веснина Л. Е.

Стаття надійшла 7. 04. 2014 р.